

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. Juni 2002 (27.06.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/50060 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 401/14**,
A61K 31/444, A61P 9/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/14533

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Dezember 2001 (11.12.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 64 402.3 21. Dezember 2000 (21.12.2000) DE
101 54 518.5 7. November 2001 (07.11.2001) DE

(71) Anmelder: **AVANTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]**; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder: **GLOMBIK, Heiner**; Am Lotzenwald
42, 65719 Hofheim (DE). **KRAMER, Werner**;
Henry-Moisand-Strasse 19, 55130 Mainz-Laubenheim
(DE). **FLOHR, Stefanie**; Wilhelm Reuterstrasse 5, 65817
Eppstein (DE). **FRICK, Wendelin**; Schornmühlstraße 3,
65510 Hünstetten-Beuerbach (DE). **HEUER, Hubert**;
Am Sportfeld 74, 55270 Schwabenheim (DE). **JAEHNE,**

Gerhard; Seebachstrasse 22, 65929 Frankfurt (DE). **LIN-
DENSCHMIDT, Andreas**; Brahmsstrasse 4, 65812 Bad
Soden (DE). **SCHAEFER, Hans-Ludwig**; Steingasse 7,
65239 Hochheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

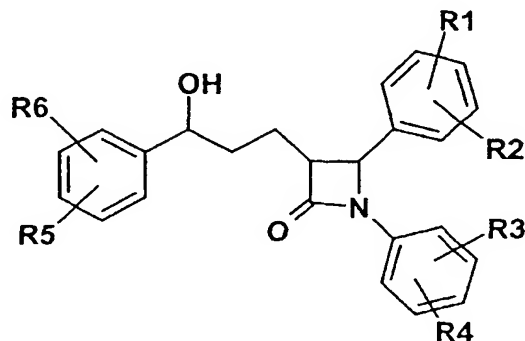
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: DIPHENYL AZETIDINONE DERIVATIVES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, MEDICAMENTS
CONTAINING THESE COMPOUNDS, AND THEIR USE

(54) Bezeichnung: DIPHENYL AZETIDINONDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG, DIESE VERBINDUN-
GEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel
diphenyl azetidinones, to a method for the
production thereof, to medicaments containing these
compounds, and to their use. The invention concerns
compounds of formula (I), wherein R1, R2, R3, R4,
R5 and R6 have the cited meanings, and concerns
the physiologically compatible salts thereof. The
compounds are suited for use e.g. as hypolipidemic
drugs.

(57) Zusammenfassung: Neue Diphenylaze-
tidinone, Verfahren zu deren Herstellung, diese
Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren
Verwendung. Die Erfindung betrifft Verbindungen
der Formel I, worin R1, R2, R3, R4, R5, und R6 die
angegebenen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Hypolipidämika.

WO 02/50060 A1

Beschreibung

- 5 Diphenylazetidinonderivate, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft substituierte Diphenylazetidinone, deren physiologisch verträgliche Salze sowie physiologisch funktionelle Derivate.

10

Es sind bereits Diphenylazetidinone (wie z.B. Ezetimibe) sowie deren Verwendung zur Behandlung von Hyperlipidämie sowie Arteriosklerose und Hypercholesterinämie beschrieben worden [vgl. Drugs of the Future 2000, 25(7):679-685].

15

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, weitere Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare hypolipidämische Wirkung entfalten. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, neue Verbindungen zu finden, die gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen sehr gering resorbierbar sind. Unter sehr gering resorbierbar wird eine intestinale Resorption kleiner 10%, bevorzugt kleiner oder gleich 5% verstanden.

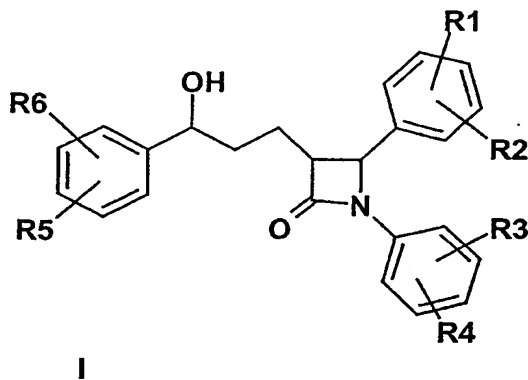
20

Die neuen Verbindungen sollen insbesondere eine geringere Resorption als Ezetimibe auf weisen.

Bei geringerer Resorption zeigen pharmazeutische Wirkstoffe in der Regel deutlich weniger Nebenwirkungen.

25

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



5 worin bedeuten

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C₀-C₃₀)-Alkylen-L,
wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests, durch eine der
Gruppen -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)- oder -NH-
ersetzt sein können,

10

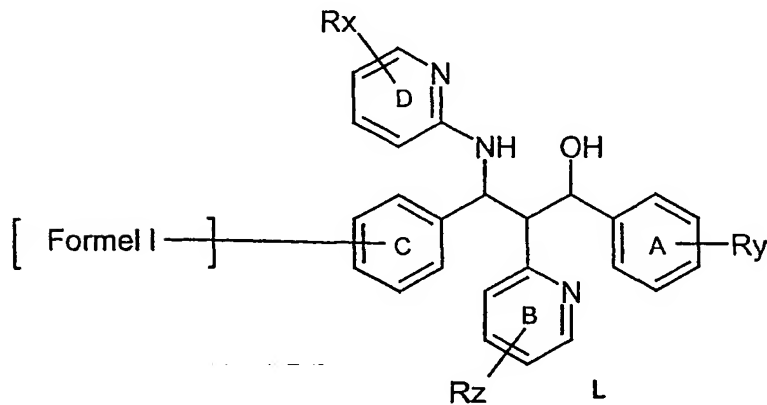
H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂,
CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl,
(C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere,
oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

15

SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl,
S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-
Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest
bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl,
(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

20

NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-
(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis
3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃,
O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂,
SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;



Rx, Ry, Rz unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN,
 5 COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-
 C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-
 Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e)
 durch Fluor ersetzt sein können;
 SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl,
 10 S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-
 Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest
 bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl,
 (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;
 15 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-
 (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis
 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃,
 O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂,
 SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;
 20 wobei immer mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung
 (C₀-C₃₀)-Alkyl-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylrests, durch -O-, -
 (C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können, besitzen
 muß,
 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung (C₀-C₃₀)-Alkylen-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests, durch -O-, -(C=O)- oder -NH- ersetzt sein können, besitzt.

- 5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung (C₀-C₃₀)-Alkylen-L hat, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests, durch -O-, -(C=O)- oder -NH- ersetzt sein können.

- 10 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung -(CH₂)₀₋₁-NH-(C=O)₀₋₁-(C₃-C₂₅)-Alkylen-(C=O)₀₋₁-NH-L hat, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests, durch O-Atome ersetzt sein können.

- 15 Die Verknüpfung eines der Reste R1 bis R6 mit dem L-Rest erfolgt bevorzugt in Meta-Stellung des Rings C der L-Gruppe.

- Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches
- 20 Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-,
- 25 Glykol-, Isothion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

- 30 Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder

ie erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

- 20 Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

- 25 Die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate stellen ideale Arzneimittel zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, insbesondere von Hyperlipidämie dar. Die Verbindungen der Formel I eignen sich ebenfalls zur Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels sowie zur Prävention und Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

30

Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoff verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100 mg, typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des vom Salz abgeleiteten Benzothiepin-Ions. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure-

und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

- 5 Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder
- 10 Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes
- 15 Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der
- 20 Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten
- 25 Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

- Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose
- 30 und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur

- 5 synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® oder HMR

- 10 1964, GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise

Sulphonylharnstoffe, Biguadine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten,

- 15 Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe,
- 20 Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in

- 25 Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in

Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe,

- 30 Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

15 Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Bay 13-9952, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor, wie z.B. HMR 1453, verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. Bay 194789, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesolvam, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer, wie z.B. HMR1171, HMR1586,

verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen synthetase inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glicazid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

- Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in
5 Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl-methoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.
10

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der
15 Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Gliazid oder Repaglinid.

- Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose,
20 Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

- Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon, Wachstumshormon freisetzende
25

Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

- 10 Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

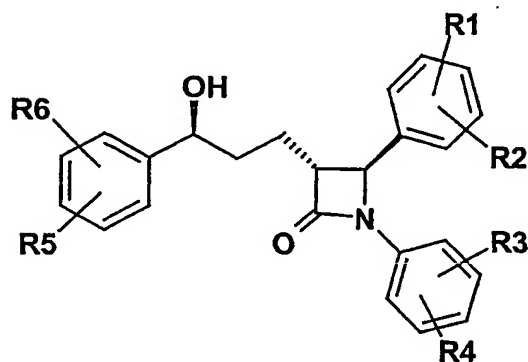
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

- 15 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen, wie z.B. Caromax[®] verabreicht. Die Kombination mit Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden. Die Kombination von Verbindungen der Formel I
20 mit Caromax[®] zeichnet sich neben einer Wirkverbesserung, insbesondere in der LDL-Cholesterinsenkung, gegenüber den Einzelwirkstoffen, auch durch ihre verbesserte Verträglichkeit aus.

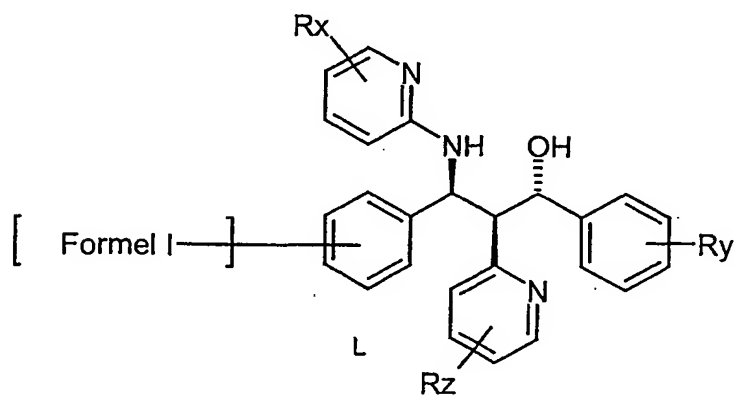
- 25 Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin sowohl Stereoisomerengemische der Formel I, als auch die reinen Stereoisomere der Formel I, sowie Diastereomerengemische der Formel I als auch die reinen Diastereomere. Die

- 5 Trennung der Gemische erfolgt auf chromatographischem Weg. Bevorzugt sind racemische als auch enantiomerenreine Verbindungen der Formel I mit folgender Struktur:



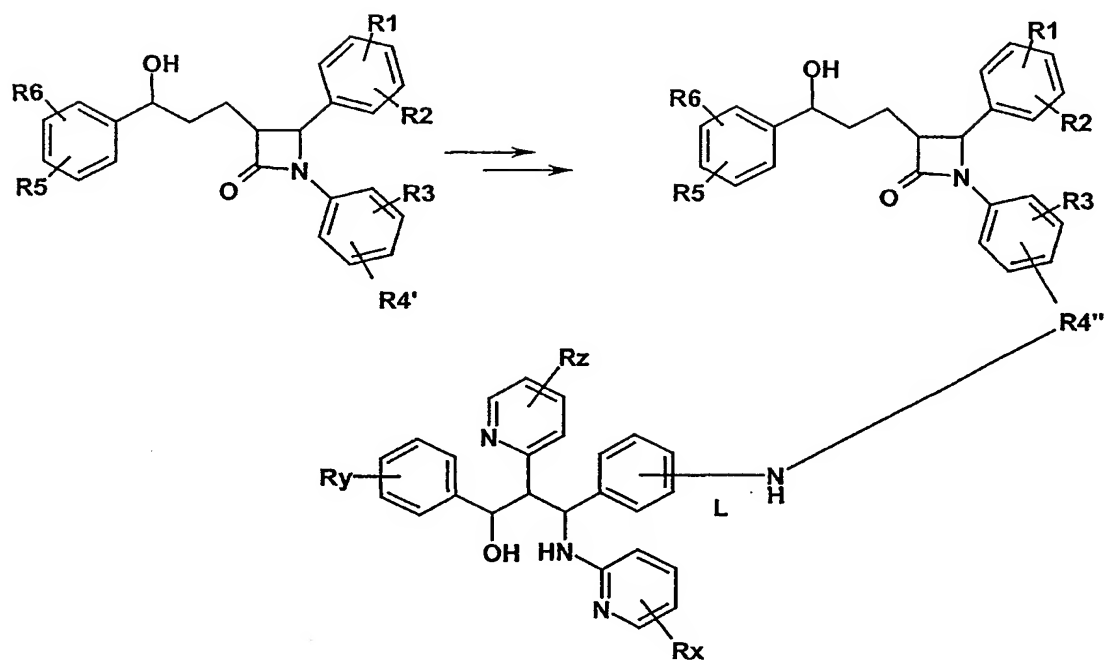
- 10 Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin die L Reste folgende Bedeutung haben:



Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man die

- 15 Verbindungen der Formel I so gewinnt, daß analog dem folgenden Reaktionsschema vorgegangen wird.

14



R4'' bedeutet (C₀-C₃₀)-Alkylen, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests, durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können.

5

Alternativ erfolgt die Verknüpfung zur L-Gruppe über Ring A oder Ring C.

Hexandisäure 4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylamid {2-[3-hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-1-(pyridin-2-ylamino)-propyl]-phenyl}-amid (14)

a) 5-{2-[3-Hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-1-(pyridin-2-ylamino)-propyl]-phenylcarbamoyl}-pentansäure (13)

15 Herstellung ausgehend von 1.5 g 3-(2-Amino-phenyl)-1-phenyl-2-pyridin-2-yl-3-(pyridin-2-ylamino)-propan-1-ol, 3.4 g Hexandisäure, 1.04 g Dicyclohexylcarbodiimid und 640 mg Benzotriazol-1-ol, analog zu Beispiel II f)

Produkt _ mit dem Molekulargewicht 524.6 ($C_{31}H_{32}N_4O_4$); MS (ESI⁺): 525 ($M+H^+$); (ESI⁻): 523 ($M-H^+$)

20

b) Hexandisäure 4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylamid {2-[3-hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-1-(pyridin-2-ylamino)-propyl]-phenyl}-amid (14)

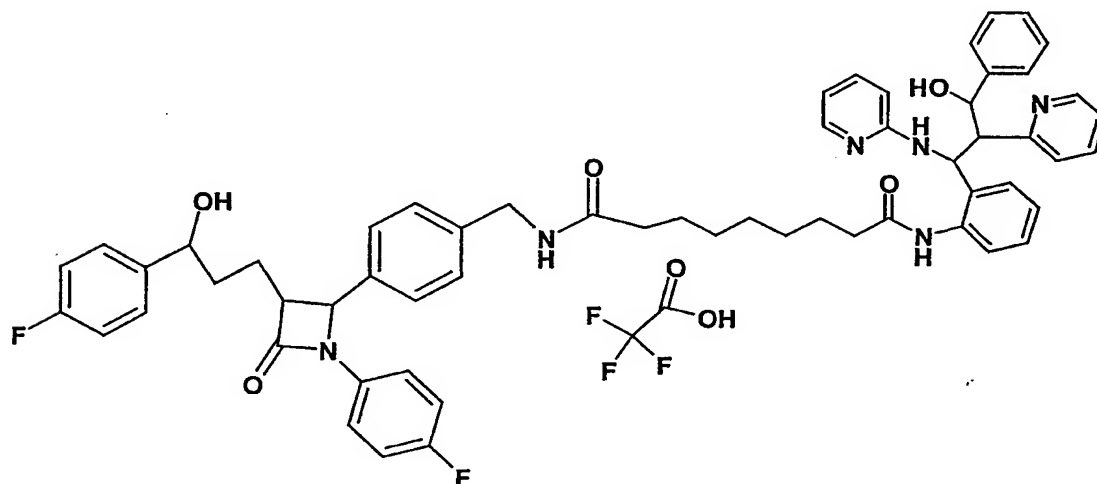
25 Herstellung ausgehend von 300 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-

[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on, 372 mg 5-{2-[3-Hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-1-(pyridin-2-ylamino)-propyl]-phenylcarbamoyl}-pentansäure, 155 mg Dicyclohexyl-carbodiimid und 120 mg Benzotriazol-1-ol in 25 ml

Tetrahydrofuran analog Beispiel III, Chromatographie: SiO₂,

- 5 Dichlormethan/Methanol = 10:1 ; Produkt mit dem Molekulargewicht 929.1 (C₅₆H₅₄F₂N₆O₅); MS (ESI⁺): 929 (M+H⁺).

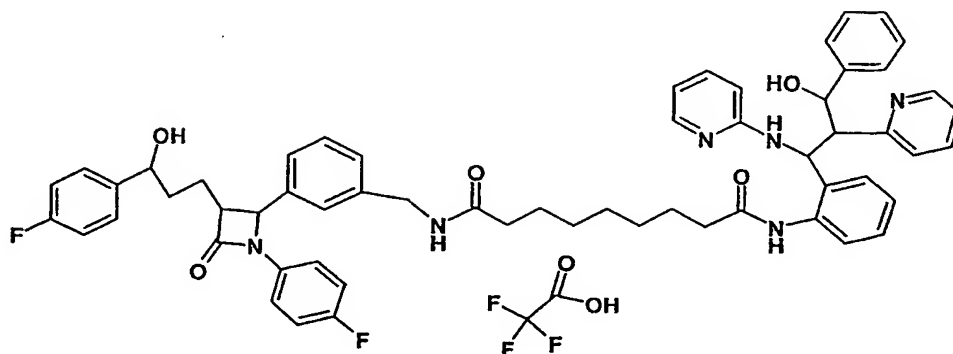
Beispiel XIII



10

(1-{2-[8-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl)-benzylcarbamoyl]-octanoylamino]-phenyl}-3-hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-propyl)-pyridin-2-yl-ammonium; trifluor-acetat (27)

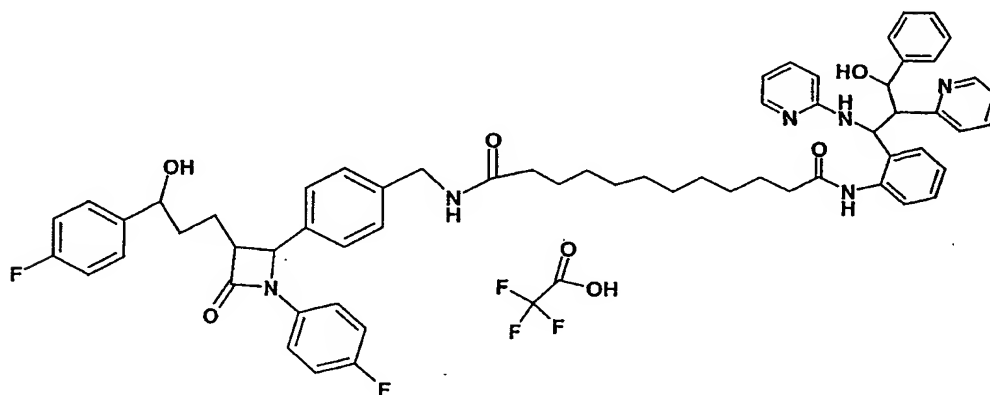
Beispiel XIV



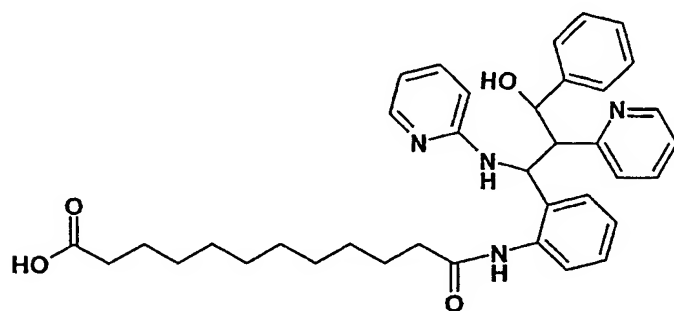
(1-{2-[8-(3-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl)-benzylcarbamoyl)-octanoylamino]-phenyl}-3-hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-propyl)-pyridin-2-yl-ammonium; trifluor-acetat (28)

$C_{61}H_{61}F_5N_6O_7$ (1085.19) MS (ESI) 971 (M + H)

10 Beispiel XV



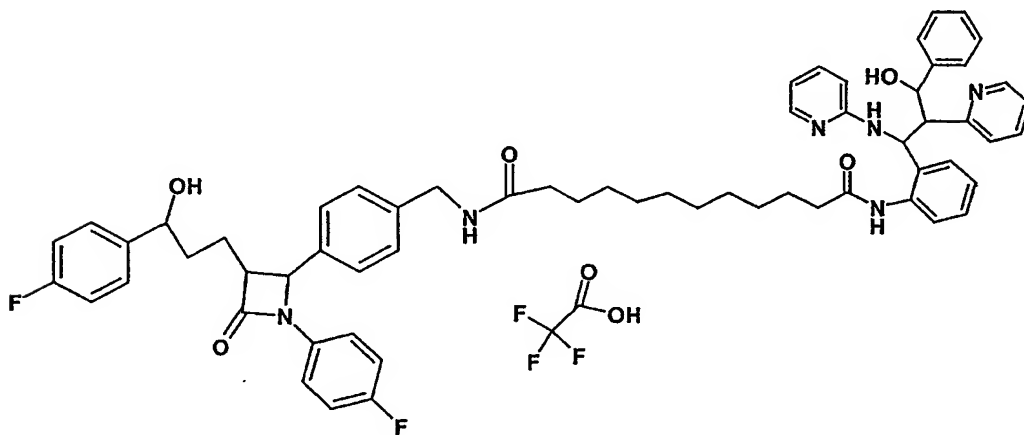
(1-{2-[11-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl)-benzylcarbamoyl)-undecanoylamino]-phenyl}-3-hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-propyl)-pyridin-2-yl-ammonium; trifluor-acetat (30)



a) 11-{2-[3-Hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-1-(pyridin-2-ylamino)-propyl]-phenylcarbamoyl}-undecansäure (29)

5

$C_{37}H_{44}N_4O_4$ (608.82) MS (ESI) 609 (M + H)

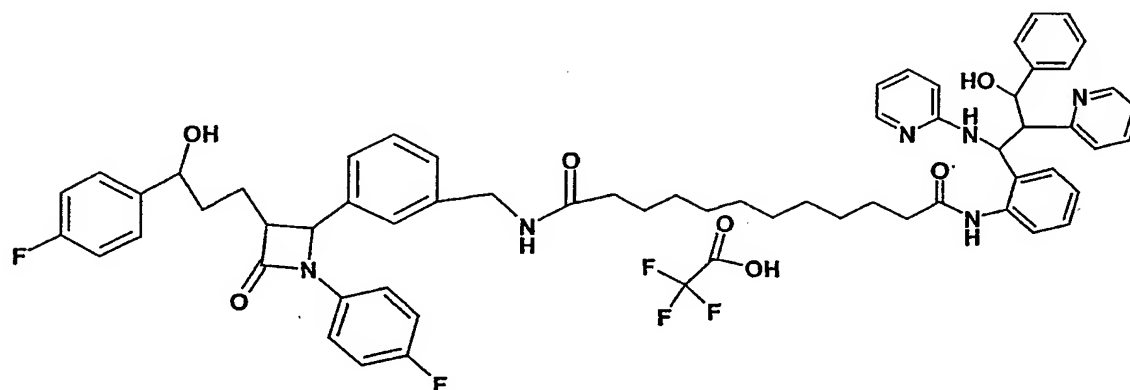


b) (1-{2-[11-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl)-benzylcarbamoyl]-undecanoylamino]-phenyl}-3-hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-propyl)-pyridin-2-yl-ammonium; trifluor-acetat (30)

$C_{64}H_{67}F_5N_6O_7$ (1127,28) MS (ESI) 1013 (M + H)

15

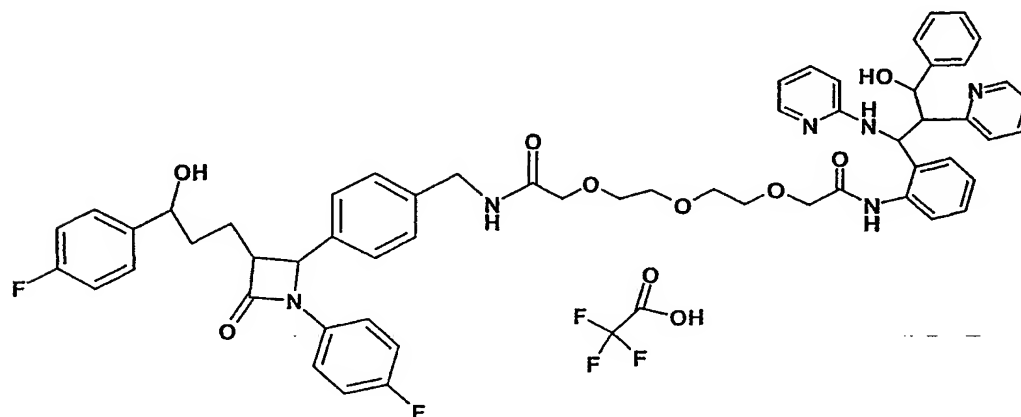
Beispiel XVI



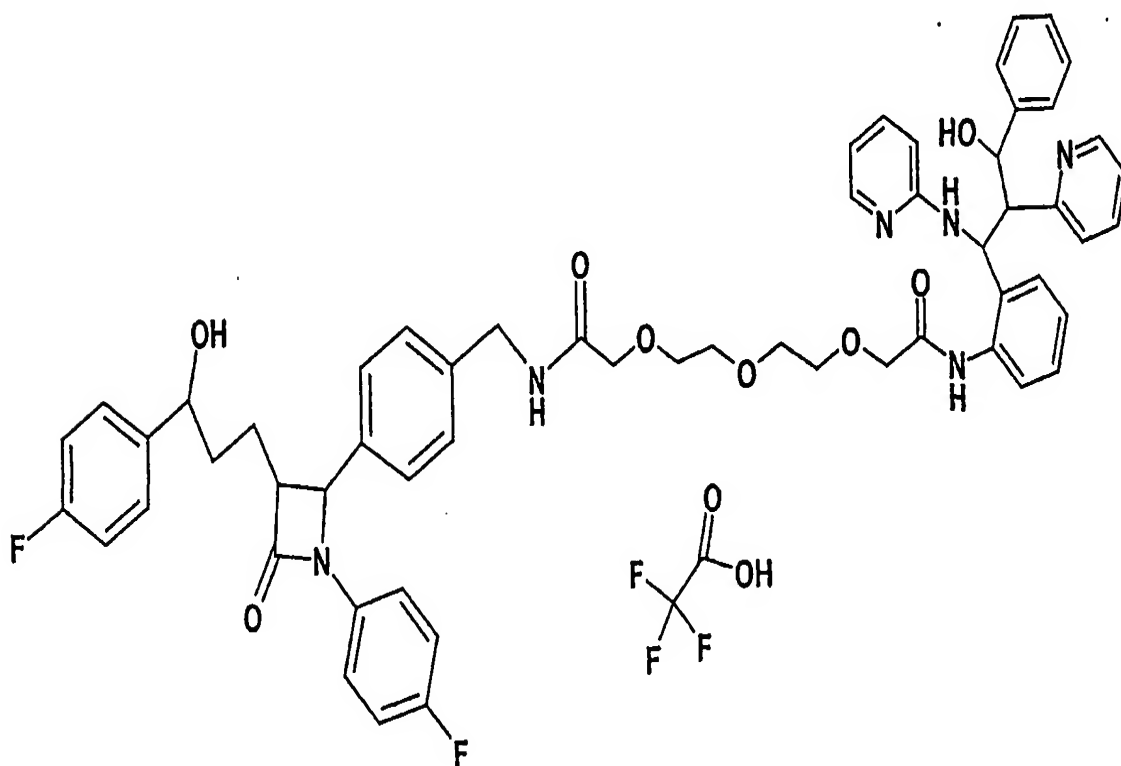
(1-{2-[11-(3-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylcarbamoyl)-undecanoylamino]-phenyl}-3-hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-propyl)-pyridin-2-yl-ammonium; trifluor-acetat (31)

$C_{64}H_{67}F_5N_6O_7$ (1127.28) MS (ESI) 1013 (M + H)

10 Beispiel XVII



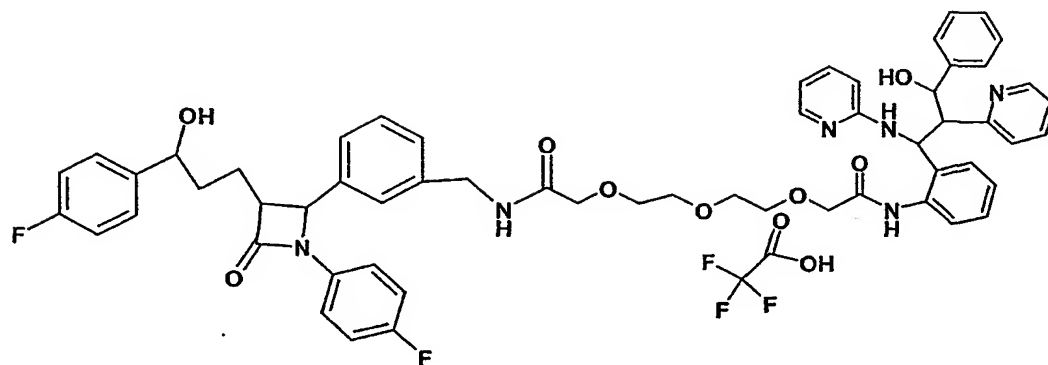
$C_{33}H_{36}N_4O_7$ (600.68) MS (ESI) 591 (M + H)



- 10
- b) (1-{2-[2-(2-{2-[(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-ethoxy)-acetyl-amino]-phenyl}-3-hydroxy-3- phenyl-2-pyridin-2-yl-propyl)-pyridin-2-yl-ammonium; trifluor-acetat (33)

15 $C_{60}H_{59}F_5N_6O_{10}$ (1119.17) MS (ESI) 1005 (M + H)

Beispiel XVIII

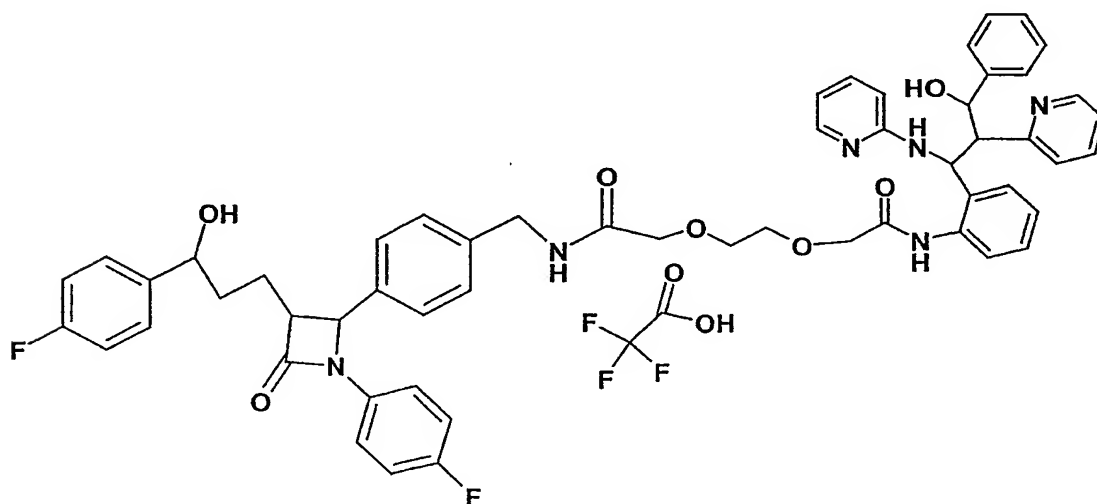


(1-{2-[2-(2-[2-[(3-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-
 5 azetidin-2-yl]-benzylcarbamoyl)-methoxy]-ethoxy)-ethoxy)-acetylamino]-phenyl}-3-
 hydroxy-3- phenyl-2-pyridin-2-yl-propyl)-pyridin-2-yl-ammonium; trifluor-acetat (34)

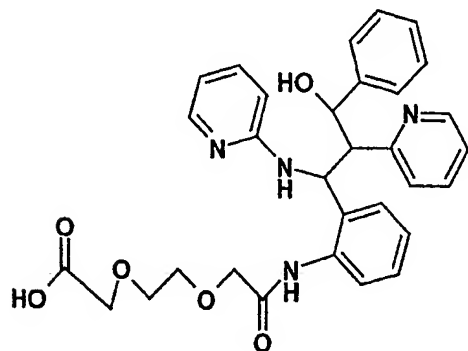
$C_{60}H_{59}F_5N_6O_{10}$ (1119.17) MS (ESI) 1005 (M + H)

10

Beispiel XIX

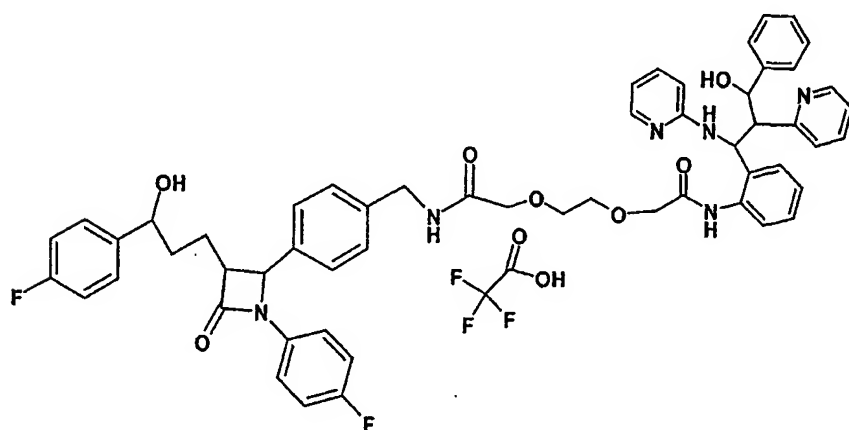


a) 2-({2-[3-Hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-1-(pyridin-2-ylamino)-propyl]-phenylcarbamoyl}-methoxy)-ethoxy}-acetyl-amino)-phenyl]-3-hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-propyl}-pyridin-2-yl-ammonium; trifluor-acetat 36



5 $C_{31}H_{32}N_4O_6$ (556.62) MS (ESI) 557 (M + H)

a) 2-({2-[3-Hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-1-(pyridin-2-ylamino)-propyl]-phenylcarbamoyl}-methoxy)-ethoxy]-essigsäure (35)

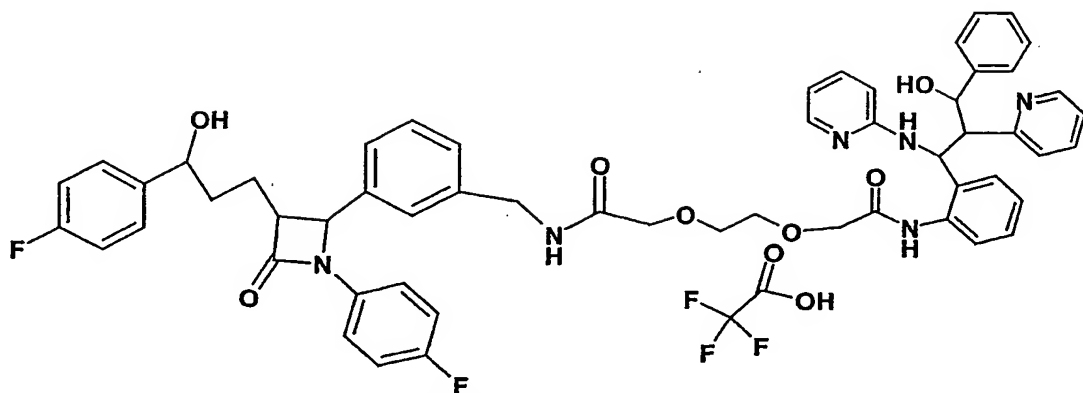


10

b) {1-[2-(2-{2-[4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylcarbamoyl}-methoxy)-ethoxy}-acetyl-amino)-phenyl]-3-hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-propyl}-pyridin-2-yl-ammonium; trifluor-acetat (36)

15 $C_{58}H_{55}F_5N_6O_9$ (1075.11) MS (ESI) 961 (M + H)

Beispiel XX



{1-[2-(2-{2-[(3-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-
 5 phenyl- 2-pyridin-2-yl-propyl}-pyridin-2-yl-ammonium; trifluor-acetat (37)

C₅₈H₅₅F₅N₆O₉ (1075.11) MS (ESI) 961 (M + H)

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I wurden mit der nachfolgend beschriebenen Methode auf ihre Wirkung geprüft:

Beeinflussung der Cholesterolabsorption + ^3H - Taurocholsäureausscheidung

5 anhand der fäkalen Ausscheidung an der Maus, Ratte oder Hamster

NMRI- Mäuse, Wistar-Ratten, oder Golden Syrian Hamster (in Gruppen von n=4-6) werden unter Standarddiät (Altromin, Lage (Lippe)) in Stoffwechselkäfigen gehalten. Am Nachmittag vor Gabe der radioaktiven Tracer (^{14}C -Cholesterol) werden die

10 Tiere nüchtern gesetzt und auf Gitterroste adaptiert.

Zusätzlich werden die Tiere werden 24 Stunden vor der peroralen Applikation der Testmahlzeit (^{14}C -Cholesterol in Intralipid® 20, Pharmacia-Upjohn) mit ^3H -TCA (Taurocholic acid) s.c. gelabelt (z.b. 1 μCi /Maus bis 5 μCi /Ratte)

15

Cholesterolabsorptionstest: 0,25 ml/Maus Intralipid ® 20 (Pharmacia- Upjohn) ((Spikung mit 0,25 μCi ^{14}C -Cholesterol in 0,1 mg Cholesterol) werden peroral mit der Schlundsonde verabreicht.

20 Testsubstanzen werden getrennt in 0,5 %/ (Methylcellulose (Sigma)/5% Solutol (BASF, Ludwigshafen) oder geeignetem Vehikel angesetzt.

Das Applikationsvolumen der Testsubstanz beträgt 0,5 ml /Maus. Die Testsubstanz wird unmittelbar vor der Testmahlzeit (Intralipid mit ^{14}C -Cholesterol-label) (Cholesterolabsorptionstest) appliziert.

25

Der Kot wird über 24 h gesammelt: die fäkale Elimination von ^{14}C -Cholesterol und ^3H Taurocholsäure (TCA) nach 24 Std. wird bestimmt.

30 Die Lebern werden entnommen, homogenisiert und Aliquots im Oximaten (Model 307, Packard) verbrannt zur Bestimmung der aufgenommenen/resorbierten Menge an ^{14}C - Cholesterol.

Auswertung:**Kotproben:**

- Gesamtgewicht bestimmen, mit Wasser auf definiertes Volumen auffüllen, dann homogenisieren, Aliquot eintrocknen und im Oximat (Model 307, Packard zur
- 5 Verbrennung von radioaktiv gelabelten Proben) verbrennen: Die Menge von radioaktiv ^3H - H_2O und ^{14}C - CO_2 wird hochgerechnet auf die ausgeschiedene Menge an ^3H -Taurocholsäure bzw. ^{14}C -Cholesterol (Dual-Isotopen-Technik). Die ED_{200} -Werte werden als Dosis aus einer Dosiswirkungskurve interpoliert als diejenige Dosen, die die Ausscheidung an TCA bzw. Cholesterol verdoppeln,
- 10 bezogen auf eine zeitgleich behandelte Kontrollgruppe.

Leberproben:

- Die aufgenommene Menge von ^{14}C -Cholesterols in die Leber wird bezogen auf die applizierte Dosis. Die ED_{50} Werte werden interpoliert aus einer Dosiswirkungskurve
- 15 als diejenige Dosis, die die Aufnahme von ^{14}C - Cholesterol in die Leber halbiert (50%), bezogen auf eine Kontrollgruppe

Die folgenden ED_{50} -Werte belegen die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I

20

<u>Beispiel Nr.</u>	<u>ED_{50} (Leber) [mg/Maus]</u>
XVI	0.03
XVIII	0.3
XIX	0.1

25

Aus der Tabelle ist abzulesen, daß die Verbindungen der Formel I eine sehr gute Cholesterin senkende Wirkung besitzen.

Resorbierbarkeit:

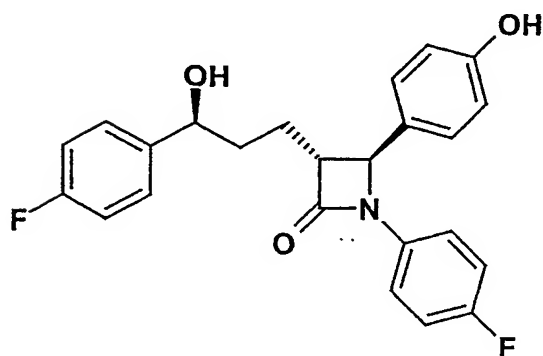
Die Resorbierbarkeit der Verbindungen der Formel I wurde Caco-Zellmodell geprüft
(A.R. Hilgers et al., Caco-2 cell monolayers as a model for drug transport across the
5 intestinal mucosa, Pharm. Res. 1990 , 7, 902).

Aus den Meßdaten ist abzulesen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der
Formel I gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen
(Referenzstruktur) eine deutlich geringere Resorption aufweisen:

10

	Referenzstruktur	Beispiel
Apparenter Partitionskoeffizient P_{app} [cm/s] 15 (entsprechend Lit. Hilgers)	4.88×10^{-06}	
Abgeschätzte Human-Resorption	100%	

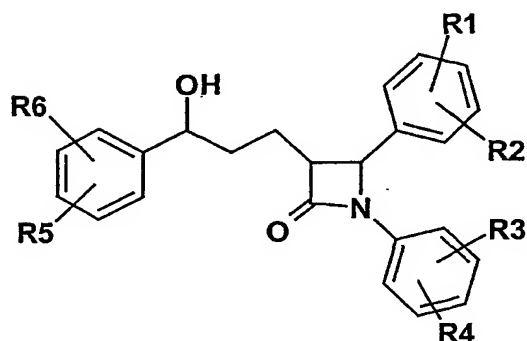
20



Referenzstruktur:
Ezetimibe

Patentansprüche:

5 1. Verbindungen der Formel I,



10 I

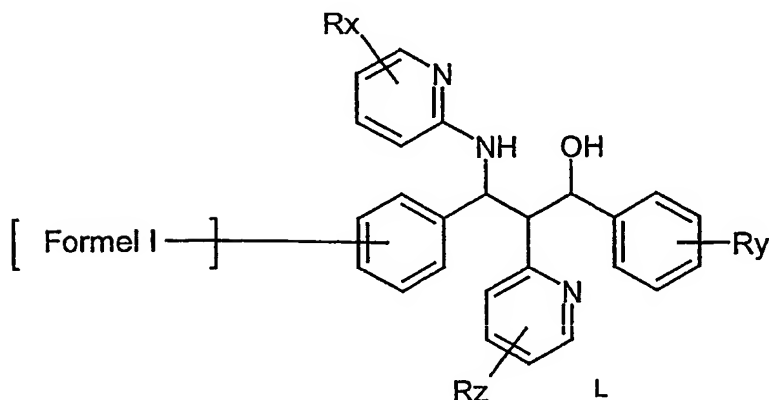
worin bedeuten

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C₀-C₃₀)-Alkylen-L,
 15 wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests, durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können, H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere,
 20 oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können; SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl,
 25 (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann; NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-

$(\text{CH}_2)_n$ -Phenyl, wobei $n = 0 - 6$ sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyl, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl, $\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl})_2$, $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, COOH , $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl, CONH_2 ;

5

L



10

Rx, Ry, Rz unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CF_3 , NO_2 , CN, COOH , $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{Alkyl}$, CONH_2 , $\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{Alkyl}$, $\text{CON}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{Alkyl}]_2$, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkynyl, $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

$\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}]_2$, $\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{-Phenyl}$, $\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}-(\text{CH}_2)_n\text{-Phenyl}$, $\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n\text{-Phenyl}$, wobei $n = 0 - 6$ sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyl, NH_2 substituiert sein kann;

NH_2 , $\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl})_2$, $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_7)\text{-Acyl}$, Phenyl, $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-Phenyl}$, wobei $n = 0 - 6$ sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyl, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl})_2$, $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, COOH , $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, CONH_2 ;

20

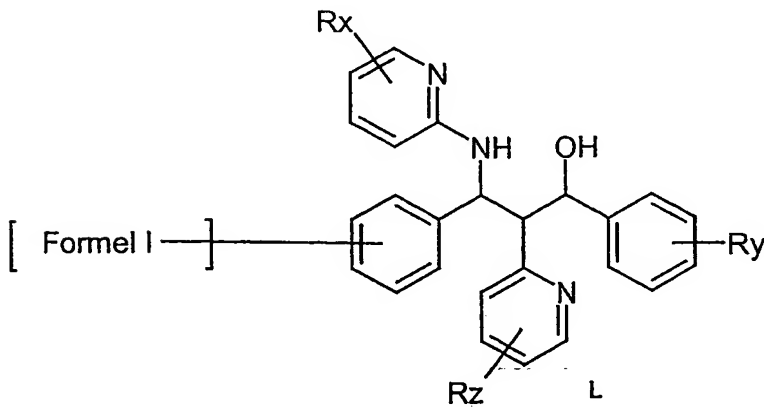
25

wobei immer mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung (C₀-C₃₀)-Alkylen-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests, durch -O-, - (C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können, besitzen
 5 muß,
 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

10 R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C₀-C₃₀)-Alkylen-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)- oder -NH- ersetzt sein können,
 H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂,
 15 CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
 SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-
 20 Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;
 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis
 25 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

L



- 5 Rx, Ry, Rz unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
- 10 SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;
- 15 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

20

wobei immer mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung

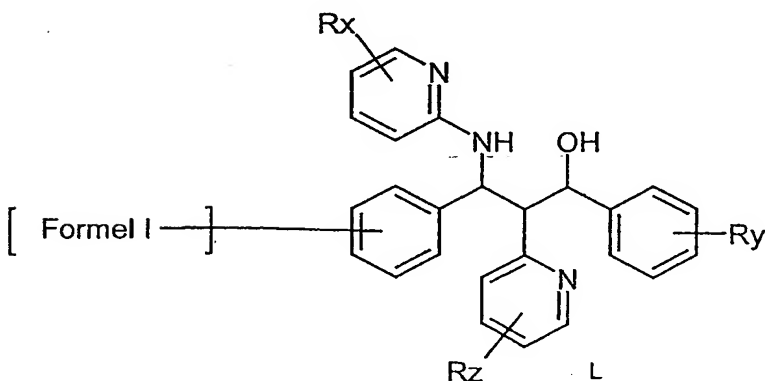
(C₀-C₃₀)-Alkyl-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylrests durch -O-, - (C=O)- oder -NH- ersetzt sein können, besitzt,

25 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

- 5 R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C₀-C₃₀)-Alkylen-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)- oder -NH- ersetzt sein können,
 H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂,
 CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl,
 10 (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
 SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl,
 S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-
 15 Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;
 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis
 20 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

L



- Rx, Ry, Rz unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
- 5 SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;
- 10 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;
- 15

- wobei einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung (C₀-C₃₀)-Alkylen-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)- oder -NH- ersetzt sein können, besitzt,
- 20 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

4. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten
- 25

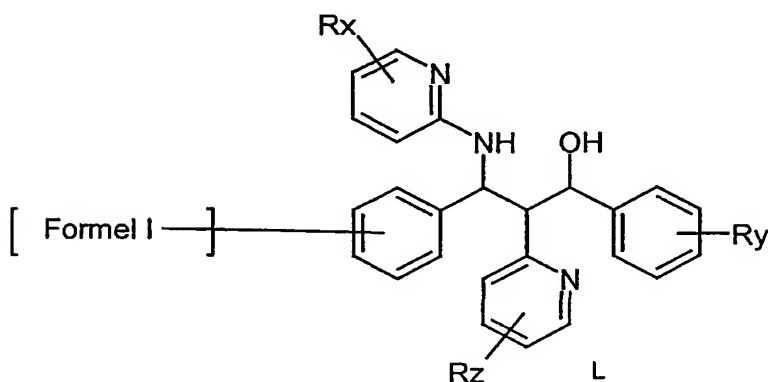
- R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander
- (CH₂)₀₋₁-NH-(C=O)₀₋₁-(C₃-C₂₅)-Alkylen-(C=O)₀₋₁-NH-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch O-Atome ersetzt sein können,
- 30 H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl,

(C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

L



Rx, Ry, Rz unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der 15
15 oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

7. Arzneimittel, gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es als
weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen, die den Lipidstoffwechsel
normalisieren, enthält.

20

8. Arzneimittel, gemäß Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß es als
weiteren Wirkstoff eine oder mehrere

Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren,
Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten,

25 PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren,

Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere

Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien,

Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase

inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline,

30 Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-

Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende

Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten,

- H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-
- 5 Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.
- 10 9. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung als Medikament zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.
- 15 10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.
- 20 11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hyperlipidämie.
- 25 12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Senkung des Serumcholesterinspiegels.
13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.
- 30 14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung von Insulin Resistenz.

A	WO 00 20393 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 April 2000 (2000-04-13) claims; examples	1-14
A	WO 95 35277 A (SCHERING CORP) 28 December 1995 (1995-12-28) claims	1-14
A	EP 0 869 121 A (HOECHST MARION ROUSSEL DE GMBH) 7 October 1998 (1998-10-07) claims	1-14

☐

Further documents are listed in the continuation of box C.

☒

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 March 2002

Date of mailing of the international search report

02/04/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No

PCT/EP 01/14533

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0020410	A	13-04-2000	DE 19845402 A1	13-04-2000
			AU 6192599 A	26-04-2000
			BR 9914266 A	06-11-2001
			CN 1321154 T	07-11-2001
			WO 0020410 A1	13-04-2000
			EP 1117661 A1	25-07-2001
			US 6303639 B1	16-10-2001
WO 0020393	A	13-04-2000	DE 19845406 A1	13-04-2000
			AU 6192699 A	26-04-2000
			BR 9915027 A	17-07-2001
			WO 0020393 A1	13-04-2000
			EP 1117642 A1	25-07-2001
WO 9535277	A	28-12-1995	AU 2943095 A	15-01-1996
			CA 2191455 A1	28-12-1995
			EP 0766667 A1	09-04-1997
			JP 10501811 T	17-02-1998
			WO 9535277 A1	28-12-1995
			US 5688785 A	18-11-1997
EP 0869121	A	07-10-1998	DE 19802530 A1	29-07-1999
			AU 730228 B2	01-03-2001
			AU 6062498 A	08-10-1998
			BR 9801150 A	21-03-2000
			CA 2233925 A1	04-10-1998
			CN 1199731 A	25-11-1998
			CZ 9801025 A3	14-10-1998
			EP 0869121 A1	07-10-1998
			HU 9800781 A2	28-06-1999
			IL 123927 A	28-01-2001
			JP 10287651 A	27-10-1998
			NZ 330110 A	29-03-1999
			PL 325699 A1	12-10-1998
			TR 9800608 A2	21-10-1998
			US 5874451 A	23-02-1999
			ZA 9802849 A	05-10-1998

	<p>13. April 2000 (2000-04-13) Ansprüche; Beispiele</p> <p>---</p> <p>A WO 95 35277 A (SCHERING CORP) 28. Dezember 1995 (1995-12-28) Ansprüche</p> <p>---</p> <p>A EP 0 869 121 A (HOECHST MARION ROUSSEL DE GMBH) 7. Oktober 1998 (1998-10-07) Ansprüche</p> <p>---</p>	<p>1-14</p> <p>1-14</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie </div> </div>		
<p>° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
<p>Datum des Abschlusses der internationalen Recherche</p> <p>21. März 2002</p>	<p>Absendedatum des internationalen Recherchenberichts</p> <p>02/04/2002</p>	
<p>Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde</p> <p>Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016</p>	<p>Bevollmächtigter Bediensteter</p> <p>Chouly, J</p>	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In ☐ nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/14533

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0020410	A	13-04-2000	DE 19845402 A1	13-04-2000
			AU 6192599 A	26-04-2000
			BR 9914266 A	06-11-2001
			CN 1321154 T	07-11-2001
			WO 0020410 A1	13-04-2000
			EP 1117661 A1	25-07-2001
			US 6303639 B1	16-10-2001
WO 0020393	A	13-04-2000	DE 19845406 A1	13-04-2000
			AU 6192699 A	26-04-2000
			BR 9915027 A	17-07-2001
			WO 0020393 A1	13-04-2000
			EP 1117642 A1	25-07-2001
WO 9535277	A	28-12-1995	AU 2943095 A	15-01-1996
			CA 2191455 A1	28-12-1995
			EP 0766667 A1	09-04-1997
			JP 10501811 T	17-02-1998
			WO 9535277 A1	28-12-1995
			US 5688785 A	18-11-1997
EP 0869121	A	07-10-1998	DE 19802530 A1	29-07-1999
			AU 730228 B2	01-03-2001
			AU 6062498 A	08-10-1998
			BR 9801150 A	21-03-2000
			CA 2233925 A1	04-10-1998
			CN 1199731 A	25-11-1998
			CZ 9801025 A3	14-10-1998
			EP 0869121 A1	07-10-1998
			HU 9800781 A2	28-06-1999
			IL 123927 A	28-01-2001
			JP 10287651 A	27-10-1998
			NZ 330110 A	29-03-1999
			PL 325699 A1	12-10-1998
			TR 9800608 A2	21-10-1998
			US 5874451 A	23-02-1999
			ZA 9802849 A	05-10-1998

THIS PAGE BLANK (USPTO)